

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ D'OPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
13 novembre 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/093461 A3(51) Classification internationale des brevets⁷ : C12N 7/00,
C07K 14/01, 16/08, C12Q 1/68, G01N 33/53, C12N
15/63, 15/70, 1/21, C12P 21/02F-75015 Paris (FR). SAURIN, William [FR/FR]; 31, rue
de la Procession, F-75015 Paris (FR). ROBERT, Catherine [FR/FR]; 2, rue Gaston Crémieux, F-91057 Evry (FR).
VICO, Virginie [FR/FR]; 2, rue Gaston Crémieux, F-91057
Evry (FR).(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/001328(74) Mandataire : SANTARELLI; 14, avenue de la Grande-
Armée, Boîte postale 237, F-75822 Paris Cedex 17 (FR).

(22) Date de dépôt international : 28 avril 2003 (28.04.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/05424 30 avril 2002 (30.04.2002) FR(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) : INSTI-
TUT PASTEUR [FR/FR]; 25-28, rue du Docteur-Roux,
F-75015 Paris (FR). CENTRE NATIONAL DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3,
rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR).(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposant (*pour US seulement*) : GENOSCOPE -CEN-
TRE NATIONAL DE SEQUENCAGE [FR/FR]; 2, rue
Gaston Crémieux, F-91000 Evry (FR).

(72) Inventeurs; et

Publiée :

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : MAR-
LIERE, Philippe [FR/FR]; 2, allée Saint-Martin, F-91450
Etiolles (FR). KAMINSKI, Pierre-Alexandre [FR/FR]; 4,
rue Bailly, F-75003 Paris (FR). GALISSON, Frédérique
[FR/CH]; 35, chemin de Bonne Espérance, CH-1006
Lausanne (CH). BOUZON, Madeleine [FR/FR]; 4,
rue des Capucins, F-92190 Meudon (FR). POCHET,
Sylvie [FR/FR]; 201, rue Lecourbe, F-75015 Paris (FR).
WEISSENBAACH, Jean [FR/FR]; 163, rue de Vaugirard,

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 1 avril 2004En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: GENOMIC LIBRARY OF CYANOPHAGE S-2L AND FUNCTIONAL ANALYSIS

(54) Titre : BANQUE GENOMIQUE DU CYANOPHAGE S-2L ET ANALYSE FONCTIONNELLE

(57) Abstract: The invention relates to the genome sequence and the nucleotide sequences coding for polypeptides of cyanophage S-2L. According to the invention, the polypeptides include, but are not limited to, polypeptides involved in the synthesis, transcription and replication of purine bases. In particular, determining the genome of cyanophage S-2L is useful for supplying genes which, expressed in recombinant bacteria, enable the synthesis of DNA monomers incorporating base D (2,6 diaminopurine) instead of base A (adenine), thereby producing chemically-remodelled nucleic acids in the bacteria.

(57) Abrégé : L présente invention a pour objet la séquence génomique et des séquences nucléotidiques codant pour des polypeptides du cyanophage S-2L. Les polypeptides décrits dans la présente invention sont, de façon non limitative, des polypeptides impliqués dans la synthèse, la transcription et la réplication des bases puriques. En particulier, la détermination du génome du cyanophage S-2L est un outil utile pour la fourniture de gènes, qui exprimés dans des bactéries recombinantes, permettent la sythèse de monomères d'ADN incorporant la base D (2,6 diaminopurine) au lieu de la base A (adénine) et ainsi de produire des acides nucléiques chimiquement remodelés chez les bactéries.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte Application No
PC/ГК 03/01328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N7/00 C07K14/01 C07K16/08 C12Q1/68 N33/53
C12N15/63 C12N15/70 C12N1/21 C12P21/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

SEQUENCE SEARCH, BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIRNOS M D ET AL: "2 AMINO ADENINE IS AN ADENINE SUBSTITUTING FOR A BASE IN S-2L CYANOPHAGE DNA" NATURE (LONDON), vol. 270, no. 5635, 1977, pages 369-370, XP002239457 ISSN: 0028-0836 cited in the application the whole document --- -/--	1,2, 48-52

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2003

Date of mailing of the international search report

- 3. 12. 2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Brouns, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ir .1 Application No
PC/PC 03/01328

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>KHUDYAKOV I YA ET AL: "2 6 DI AMINO PURINE A NEW ADENINE REPLACING BASE IN THE DNA OF CYANO PHAGE S-2" DOKLADY BIOCHEMISTRY (ENGLISH TRANSLATION OF DOKLADY AKADEMII NAUK, vol. 232, no. 1-6, 1977, pages 42-45, XP008016379 1977 ISSN: 0012-4958 cited in the application the whole document</p>	1,2, 48-52
X	<p>KHUDYAKOV I YA ET AL: "CYANOPHAGE S-2L CONTAINS DNA WITH 2 6 DI AMINO PURINE SUBSTITUTED FOR ADENINE" VIROLOGY, vol. 88, no. 1, 1978, pages 8-18, XP008016377 EN ISSN: 0042-6822 cited in the application the whole document</p>	1,2, 48-52
A	<p>SAMBROOK J, RUSSELL DW: "Molecular cloning: A laboratory manual, Volume 2: Generation of a library of randomly overlapping DNA inserts" 2001, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, COLD SPRING HARBOR, NEW YORK XP002239458 page 12.10 -page 12.25</p>	1,2, 48-52
A	<p>HONZATKO R B ET AL: "ADENYLOSUCCINATE SYNTHETASE: RECENT DEVELOPMENTS" ADVANCES IN ENZYMOLOGY AND RELATED AREAS OF MOLECULAR BIOLOGY, XX, XX, vol. 73, 1999, pages 57-102, XP008012753 page 79-80</p>	38-41, 44,45
A	<p>HILL F ET AL: "Polymerase recognition of synthetic oligodeoxyribonucleotides incorporating degenerate pyrimidine and purine bases" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 95, no. 8, 14 April 1998 (1998-04-14), pages 4258-4263, XP002239241 ISSN: 0027-8424 page 4260, column 1 page 4262, column 2, paragraph 4</p>	38-42, 44,46

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PCI/TR 03/01328

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>STOECKLER J D ET AL: "Purine nucleoside phosphorylase. 3. Reversal of purine base specificity by site-directed mutagenesis" BIOCHEMISTRY 1997 UNITED STATES, vol. 36, no. 39, 1997, pages 11749-11756, XP002260667 ISSN: 0006-2960 page 11753, column 2, paragraph 1 page 11755, column 1, paragraph 3 -column 2, paragraph 1 -----</p>	<p>38-42, 44,45</p>

Continuation of Box I.2

The present claims 38-41 relate to a method for preparing D bases and/or polynucleotides of interest including at least one base D using an S-2L Cyanophage polypeptide defined by reference to a desirable feature or property, namely the fact that said S-2L Cyanophage polypeptide is “involved in base D synthesis” or is “capable of causing the synthesis of at least one base D in a host microorganism”.

The claims cover all methods that have this feature or property, yet the application provides support (PCT Article 6) and disclosure (PCT Article 5) for only one such method and use, using only the S-2L Cyanophage succinyl adenylate synthetase polypeptide (page 43, line 28 to page 44, line 2).

In the present case, the claims lack support and the application lacks disclosure to such an extent that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Independently of the reasons given above, the claims also lack clarity. Indeed, an attempt has been made to define the compound in terms of the aim to be achieved. In the present case, this lack of clarity is, again, such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that relate to a microorganism including a nucleotide sequence of Cyanophage S-2L coding for a succinyl adenylate synthetase defined, e.g., by SEQ ID NO 175 (table 1) or as described on page 43, line 28 to page 44, line 2.; a selection method for identifying compounds capable of stimulating or inhibiting the synthesis of at least one base D (claim 45), in so far as said method is based on a feature resulting from Cyanophage S-2L.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

Continuation of PCT/ISA/210

The International Searching Authority has determined that this international application contains more than one invention or group of inventions, namely

Invention 1: Claims 1,
49-52 (all as a whole), 2, 24,
48 (all in part)

A nucleotide sequence of Cyanophage S-2L characterised in that it matches SEQ ID NO 1, a nucleotide sequence at least 80 % identical to SEQ ID NO 1, a nucleotide sequence that hybridises with SEQ ID NO 1 under highly stringent conditions, (i) a complementary nucleotide sequence, (ii) a nucleotide sequence of the corresponding RNA, (iii) a representative fragment, or (iv) a modified nucleotide sequence of one of said nucleotide sequences, a DNA chip or filter containing one of said nucleotide sequences, a Cyanophage S-2L genome bank registered on 24 January 2001 at the C.N.C.M. under accession number I-2619, recombinant bacteria filed under reference I-2619, and plasmids contained in said recombinant bacteria.

Invention 2: claims 3-6, 8-10, 12-37,
48 (all in part)

A nucleotide sequence coding for a Cyanophage S-2L polypeptide having SEQ ID NO 2, polypeptides (i) at least 80 % identical to said polypeptides, (ii) including a fragment of at least five amino acids, (iii) a biologically active fragment, or (iv) a modified polypeptide derived from said polypeptides, a nucleotide sequence at least 80 % identical to said nucleotide sequence, a nucleotide sequence that hybridises with said nucleotide sequence under highly stringent conditions, (i) a complementary nucleotide sequence, (ii) a nucleotide sequence of the corresponding RNA, (iii) a representative fragment, or (iv) a modified nucleotide sequence of one of said nucleotide sequences, coding for the polypeptide defined by SEQ ID NO 2, a DNA chip or filter containing at least one of said nucleotide sequences, a cloning vector containing one of said nucleotide sequences, a host cell transformed by said vector, a method for preparing one of said polypeptides, a recombinant polypeptide obtained by means of said method, a monoclonal or polyclonal antibody, fragments thereof, or a chimeric antibody capable of specifically recognising one of said polypeptides, a

protein chip containing at least one of said polypeptides, a method for detecting and/or identifying Cyanophage S-2L or an associated phage in a biological sample, using one of said nucleotide sequences, an S-2L Cyanophage strain registered with the C.N.C.M. under number I-2619 and characterised in that it contains at least one nucleotide sequence having SEQ ID NO 2.

Inventions 3-527: claims 3-37,
48 (all in part, where applicable)

Inventions 3-527 are the same as invention 2 but applied to SEQ ID NOS 3-527, separately for each SEQ ID NO.

For the sake of conciseness, inventions 3-527 have not been listed individually but are instead defined by reference to invention 2.

Invention 528: claims 38-41,
45 (all in part), 43,
47 (all in part)

A method for obtaining bases D by using (i) Cyanophage S-2L for producing non-naturally obtained nucleotides of interest including at least one base D, dDMP and dDTP, (ii) a microorganism culture including at least one S-2L Cyanophage nucleotide sequence coding for at least one polypeptide involved in base D synthesis, of said microorganism in which said nucleotide sequence is that of the succinyl adenylate synthetase gene, (iii) an extract of recombinant bacteria expressing at least one S-2L Cyanophage gene involved in base D synthesis, (iv) the expression product of at least one S-2L Cyanophage gene involved in base D synthesis, and a method for selecting compounds capable of stimulating or inhibiting base D synthesis.

Invention 529: claims 38-41,
45 (all in part), 42, 44,
46 (all in part)

A method for obtaining polynucleotides of interest including at least one base D by using (i) Cyanophage S-2L to obtain DNA polymerase or RNA polymerase involved in base D metabolism, (ii) a microorganism culture containing at least one S-2L Cyanophage nucleotide sequence coding for at least one polypeptide involved in the elongation of said polynucleotides with incorporated bases D, particularly DNA polymerase, (iii) amplification in the presence of polymerase of Cyanophage S-2L and suitable primers, (iv) a microorganism culture including at least one S-2L Cyanophage nucleotide sequence coding for at least one polypeptide involved in base D synthesis, (v) an extract of recombinant bacteria expressing at least one S-2L Cyanophage gene involved in base D synthesis, (vi) the expression product of at least one S-2L Cyanophage gene involved in base D synthesis, and a method for selecting compounds capable of stimulating or inhibiting the synthesis of polynucleotides of interest including at least one base D.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De internationale No
F... R... 01328

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C12N7/00 C07K14/01 C07K16/08 C12Q1/68 G01N33/53
C12N15/63 C12N15/70 C12N1/21 C12P21/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C12N C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
SEQUENCE SEARCH, BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	KIRNOS M D ET AL: "2 AMINO ADENINE IS AN ADENINE SUBSTITUTING FOR A BASE IN S-2L CYANOPHAGE DNA" NATURE (LONDON), vol. 270, no. 5635, 1977, pages 369-370, XP002239457 ISSN: 0028-0836 cité dans la demande le document en entier --- -/--	1,2, 48-52

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"a" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 novembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

- 3. 12. 2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Brouns, G

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>KHUDYAKOV I YA ET AL: "2 6 DI AMINO PURINE A NEW ADENINE REPLACING BASE IN THE DNA OF CYANO PHAGE S-2"</p> <p>DOKLADY BIOCHEMISTRY (ENGLISH TRANSLATION OF DOKLADY AKADEMII NAUK,</p> <p>vol. 232, no. 1-6, 1977, pages 42-45,</p> <p>XP008016379</p> <p>1977</p> <p>ISSN: 0012-4958</p> <p>cité dans la demande</p> <p>le document en entier</p> <p>---</p>	1,2, 48-52
X	<p>KHUDYAKOV I YA ET AL: "CYANOPHAGE S-2L CONTAINS DNA WITH 2 6 DI AMINO PURINE SUBSTITUTED FOR ADENINE"</p> <p>VIROLOGY,</p> <p>vol. 88, no. 1, 1978, pages 8-18,</p> <p>XP008016377</p> <p>EN</p> <p>ISSN: 0042-6822</p> <p>cité dans la demande</p> <p>le document en entier</p> <p>---</p>	1,2, 48-52
A	<p>SAMBROOK J, RUSSELL DW: "Molecular cloning: A laboratory manual, Volume 2: Generation of a library of randomly overlapping DNA inserts"</p> <p>2001, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, COLD SPRING HARBOR, NEW YORK XP002239458</p> <p>page 12.10 -page 12.25</p> <p>---</p>	1,2, 48-52
A	<p>HONZATKO R B ET AL: "ADENYLOSUCCINATE SYNTHETASE: RECENT DEVELOPMENTS"</p> <p>ADVANCES IN ENZYMOLOGY AND RELATED AREAS OF MOLECULAR BIOLOGY, XX, XX,</p> <p>vol. 73, 1999, pages 57-102, XP008012753</p> <p>page 79-80</p> <p>---</p>	38-41, 44,45
A	<p>HILL F ET AL: "Polymerase recognition of synthetic oligodeoxyribonucleotides incorporating degenerate pyrimidine and purine bases"</p> <p>PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US,</p> <p>vol. 95, no. 8,</p> <p>14 avril 1998 (1998-04-14), pages 4258-4263, XP002239241</p> <p>ISSN: 0027-8424</p> <p>page 4260, colonne 1</p> <p>page 4262, colonne 2, alinéa 4</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	38-42, 44,46

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De internationale No
PCI/FR 03/01328

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>STOECKLER J D ET AL: "Purine nucleoside phosphorylase. 3. Reversal of purine base specificity by site-directed mutagenesis" BIOCHEMISTRY 1997 UNITED STATES, vol. 36, no. 39, 1997, pages 11749-11756, XP002260667 ISSN: 0006-2960 page 11753, colonne 2, alinéa 1 page 11755, colonne 1, alinéa 3 -colonne 2, alinéa 1 -----</p>	38-42, 44,45

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
FR 03/01328

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2(a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} -
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☒ Les revendications n^{os} -
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210

3. ☐ Les revendications n^{os} -
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☒ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os} 38-42, 44-46

4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os} -

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☒ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 38-41 présentes ont trait à un procédé d'obtention de bases D et/ou de polynucléotides d'intérêt comprenant au moins une base D en utilisant un polypeptide de Cyanophage S-2L défini en faisant référence à une caractéristique ou propriété souhaitable, à savoir que cet polypeptide de Cyanophage S-2L est 'impliqué dans la synthèse de bases D' ou est 'capable de provoquer chez un microorganisme hôte la synthèse d'au moins une base D'.

Les revendications couvrent tous les procédés présentant cette caractéristique ou propriété, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un de tels procédés et utilisation, seulement en utilisant la polypeptide succinyladénylate synthétase de Cyanophage S-2L (page 43, ligne 28-page 44. ligne 2).

Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir le procédé au moyen du résultat à atteindre. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications qui ont trait à un microorganisme comprenant une séquence nucléotidique de Cyanophage S-2L codant pour une succinyladénylate synthétase définie p.e. par SEQ ID NO:175 (table 1) ou telle que décrite page 43, ligne 28-page 44. ligne 2; un procédé de sélection pour identifier de composés capables de stimuler ou d'inhiber la synthèse de bases D et/ou de polynucléotides d'intérêt comprenant au moins une base D (revendication 45) pour autant que le-dit procédé soit basé sur une caractéristique issue de Cyanophage S-2L.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

Invention 1: revendications 1,
49-52 (toutes entièrement), 2,24,
48 (toutes partiellement)

Séquence nucléotidique de Cyanophage S-2L caractérisée en ce qu'elle correspond à SEQ ID NO:1, une séquence nucléotidique comportant au moins 80% d'identité avec SEQ ID NO:1, une séquence nucléotidique hybridant dans des conditions de forte stringence avec SEQ ID NO:1, (i) une séquence nucléotidique complémentaire, (ii) une séquence nucléotidique de l'ARN correspondant, (iii) un fragment représentatif ou (iv) une séquence nucléotidique modifiée d'une des-dites séquences nucléotidiques, puce à ADN ou filtre contenant une des-dites séquences nucléotidiques, banque génomique de Cyanophage S-2L déposée le 24 janvier 2001 à la C.N.C.M enregistré sous le numéro d'accension I-2619, des bactéries recombinantes déposées sous la référence I-2619 et plasmides contenus dans les-dites bactéries recombinantes.

Invention 2: revendications 3-6,8-10,12-37,
48 (toutes partiellement)

Séquence nucléotidique codant pour un polypeptide de Cyanophage S-2L de SEQ ID NO:2, polypeptides (i) présentant au moins 80% d'identité avec les-dits polypeptides, (ii) comprenant un fragment d'au moins 5 acides aminés, (iii) un fragment biologiquement actif ou (iv) un polypeptide modifié dérivé des-dits polypeptides, la séquence nucléotidique comportant au moins 80% d'identité avec la-dite séquence nucléotidique, une séquence nucléotidique hybridant dans des conditions de forte stringence avec la-dite séquence nucléotidique, (i) une séquence nucléotidique complémentaire, (ii) une séquence nucléotidique de l'ARN correspondant, (iii) un fragment représentatif ou (iv) une séquence nucléotidique modifiée d'une des-dites séquences nucléotidiques, codant pour le polypeptide défini par SEQ ID NO:2, puce à ADN ou filtre contenant au moins une des-dites séquences nucléotidiques, vecteur de clonage contenant une des-dites séquences nucléotidiques, cellule hôte transformée par le-dit vecteur, procédé de préparation d'un des-dits polypeptides, polypeptide recombinant obtenu par le-dit procédé, anticorps monoclonal ou polyclonal, ses fragments, ou anticorps chimérique capable de reconnaître spécifiquement un des-dits polypeptides, puce à protéine contenant au moins un des-dits polypeptides, procédé de détection et/ou d'identification du Cyanophage S-2L ou d'un phage associé dans un échantillon biologique, mettant en

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

oeuvre une des-dites séquences nucléotidiques, souche de Cyanophage S-2L déposée à la CNCM n I-2619 caractérisée en ce qu'elle contient au moins une séquence nucléotidique de SEQ ID NO:2.

Inventions 3-527: revendications 3-37,
48 (toutes partiellement,
pour autant qu'applicables)

Inventions 3-527 sont identiques à l'invention 2 mais appliquées aux SEQ ID NOs:3-527, séparément pour chaque SEQ ID NO.

Pour des raisons de concision, les inventions 3-527 ne sont pas énumérées explicitement, mais définies par référence à l'invention 2.

Invention 528: revendications 38-41,
45 (toutes partiellement), 43,
47 (toutes entièrement)

Procédé d'obtention de bases D par l'utilisation (i) de Cyanophage S-2L pour la fabrication de nucléotides d'intérêt non obtenus naturellement comprenant au moins une base D, dDMP et dDTP, (ii) d'une culture d'un microorganisme comprenant au moins une séquence nucléotidique de Cyanophage S-2L codant pour au moins un polypeptide impliqué dans la synthèse de bases D, du-dit microorganisme dans lequel la-dite séquence nucléotidique est celle du gène de la succinyladénylate synthétase, (iii) d'extrait de bactéries recombinantes exprimant au moins un gène de Cyanophage S-2L impliqué dans la synthèse de bases D, (iv) du produit d'expression d'au moins un gène de Cyanophage S-2L impliqué dans la synthèse de bases D et un procédé de sélection de composés capables de stimuler ou d'inhiber la synthèse de bases D.

Invention 529: revendications 38-41,
45 (toutes partiellement), 42, 44 ,
46 (toutes entièrement)

Procédé d'obtention de polynucléotides d'intérêt comprenant au moins une base D par l'utilisation (i) du Cyanophage S-2L pour l'obtention d'ADN polymérase ou d'ARN polymérase impliquées dans le métabolisme des bases D, (ii) d'une culture d'un microorganisme contenant au moins une séquence nucléotidique de Cyanophage S-2L codant pour au moins un polypeptide impliqué dans l'elongation des-dites

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

polynucléotides avec incorporation de bases D, ADN polymérase notamment, (iii) d'amplification, en présence de polymérase de Cyanophage S-2L et d'amorces appropriées, (iv) d'un culture d'un microorganisme comprenant au moins une séquence nucléotidique de Cyanophage S-2L codant pour au moins un polypeptide impliqué dans la synthèse de bases D, (v) d'extrait de bactéries recombinantes exprimant au moins un gène de Cyanophage S-2L impliqué dans la synthèse de bases D, (vi) du produit d'expression d'au moins un gène de Cyanophage S-2L impliqué dans la synthèse de bases D et un procédé de sélection de composés capables de stimuler ou d'inhiber la synthèse de polynucléotides d'intérêt comprenant au moins une base D.